
Der chronobiologische Ansatz in der Depressionsforschung

J. Zulley

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Einleitung

Das Krankheitsbild der Depression ist durch zyklisch verlaufende Besonderheiten gekennzeichnet. Hierzu zählen die Tageschwankungen der Stimmung, das phasenhafte Auftreten der Erkrankung mit jahreszeitlichen Häufungen und charakteristische Schlafveränderungen. Aus diesem Grunde wurden bei der Erforschung dieses Krankheitsbildes chronobiologische Gesichtspunkte herangezogen. Vor allem seit *Halberg* (7) auf die Möglichkeit der Desynchronisation verschiedener Variablen hinwies, entwickelte sich innerhalb der Psychiatrie ein intensives Suchen nach chronobiologischen Hypothesen zur Depression, die auf den bereits vorhandenen theoretischen Modellen der Chronobiologie basierten. Hierbei wird von einer Störung des zirkadianen Systems ausgegangen. Die vorliegende Arbeit gibt einen kurzen Überblick über Grundlagen der Chronobiologie und chronobiologische Studien an depressiven Patienten. Abschließend werden einige Aspekte dieser Untersuchungen an Hand einer Bettruhestudie dargestellt.

Grundlagen der Chronobiologie

Im Rahmen der Chronobiologie wird das periodische Verhalten biologischer Variablen untersucht. Der zeitliche Verlauf nahe-

zu aller meßbaren Parameter weist regelhafte Schwankungen mit einem Maximal- und einem Minimalwert innerhalb von 24 h auf. Unter natürlichen Bedingungen steht diese Abfolge im Einklang mit dem 24stündigen Wechsel von Tag und Nacht. Bei Abwesenheit jeglicher Zeitinformation (Isolation) zeigen die Rhythmen häufig eine mittlere autonome Periode von 25 h. Zur Beschreibung dieses Verlaufs werden die folgenden Parameter herangezogen:

Eine zirkadiane Schwingung wird häufig mit den Eigenschaften einer Sinusfunktion beschrieben. Sie verläuft mit einem bestimmten Minimal- und Maximalwert, deren Differenz die Schwingungsbreite darstellt, wobei der halbe Wert als Amplitude bezeichnet wird. Das allgemeine Niveau, auf dem die Schwingung verläuft, wird mit dem Mittelwert über 24 h als 24-Stunden-Mittel oder Gleichwert beschrieben. Ein bestimmter Zustand einer Funktion wird als Phase (Kurvenpunkt) bezeichnet. Die zeitliche Beziehung verschiedener gekoppelter Schwingungen wird durch ihre Phasenbeziehung ausgedrückt (Differenz zweier korrespondierender Phasen). Ein früheres Auftreten der Phase einer Funktion im Vergleich zur korrespondierenden einer anderen Schwingung wird als Phasenvorverlagerung bezeichnet, ein späteres Auftreten als Phasenrückverlagerung. Verlaufen verschiedene Variable (meist dargestellt durch die Schlaf-Wach- und Körpertemperaturrhythmik) mit gleicher Periode (parallel), so wird

von interner Synchronisation gesprochen. Bei erhöhter Variabilität der Phasenbeziehung zwischen den Rhythmen wird von interner Dissoziation gesprochen. Die interne Desynchronisation (verschiedene Variablen verlaufen mit unterschiedlicher mittlerer Periode, wobei die stabilere Temperaturperiodik im Isolationsversuch bei ca. 25 h verbleibt) wird in drei Unterkategorien dargestellt: Verlängerungsdesynchronisation (Schlaf-Wach-Periodik $>$ Temperaturperiodik), Verkürzungsdesynchronisation (Schlaf-Wach-Periodik $<$ Temperaturperiodik) und scheinbare interne Desynchronisation mit zwei Untergruppen: zirka-bidiane Periodik (Schlaf-Wach-Periodik ca. 50 h) und zirka-semidiane Periodik (Schlaf-Wach-Periodik ca. 12,5 h). Die Häufigkeitsverteilung der Gruppen aus den Experimenten unter Zeitisolation (Freilaufbedingungen) zeigt, daß nur in der Hälfte der Fälle Schlaf-Wach- und Temperaturrhythmik parallel verlaufen (Abbildung 1). Zirkadiane Rhythmen können durch bestimmte periodische Umweltfaktoren (Zeitgeber) synchronisiert werden. Solche Umweltreize sind z. B. im natürlichen 24-Stunden-Tag der Hell-Dunkel-Wechsel und

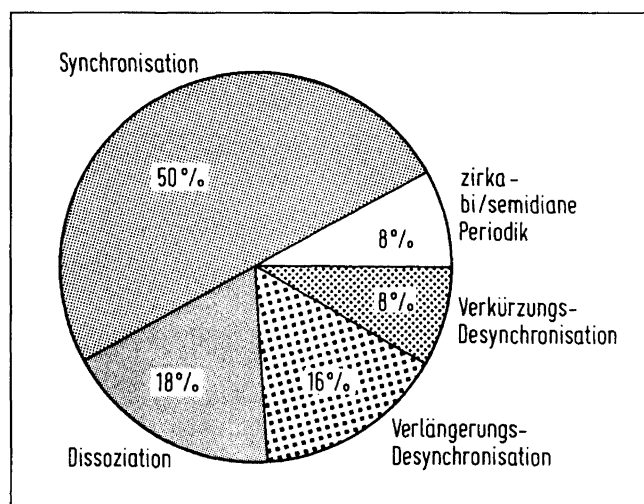


Abbildung 1. Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Gruppen von Synchronisation, Dissoziation und Desynchronisation der Freilaufexperimente ($n=151$) des MPI in Andechs. Nähere Erläuterung siehe Text.

soziale Einflüsse. Zeigt im natürlichen oder künstlich vorgegebenen 24-Stunden-Tag die Periode der mitgenommenen Schwingung einen Wert von 24 h, so wird von externer Synchronisation (bei Abweichung von externer Desynchronisation) gesprochen. Die bisherigen Ergebnisse innerhalb der Chronobiologie werden als Ausdruck eines endogenen Steuerungssystems interpretiert. Das wohl am häufigsten zitierte Modell eines solchen Systems ist das Bild der »inneren Uhren«. Dieses steuert den zeitlichen Ablauf der verschiedenen Variablen und koordiniert sie im Hinblick auf eine optimale Funktionalität.

Mehrere Modelle werden diskutiert, die sich vor allem durch die Anzahl der »Uhren« unterscheiden: Beim »Zwei-Oszillatoren-Modell«, auch »Multi-Oszillatoren-Modell«, steuern die beiden Oszillatoren (Typ I und Typ II) mit unterschiedlicher Stärke die Abfolge der zirkadianen Prozesse. Der stabilere Typ-I-Oszillator wird auch Temperatur-oszillator genannt, da er überwiegend die physiologischen Größen und somit die Körperkerntemperatur reguliert. Der Typ-II-Oszillator, der die Schlaf-Wach-Regulation steuert, wird auch als Aktivitäts-oszillator bezeichnet. *Kronauer* entwickelte ein ähnliches Modell; er nennt den Aktivitätsoszillator »Y-Oszillator« und den Temperaturoszillator »X-Oszillator«.

In letzter Zeit wird vor allem das »Zwei-Prozess-Modell« von *Borbély* (3) zitiert. Dieses Ein-Oszillatoren-Modell nimmt neben einem zirkadianen Faktor (Faktor C) auch den Einfluß eines homöostatischen Faktors (S) im Sinne einer hypothetischen Schlafsubstanz an. Der Faktor S wurde aus dem Verlauf der Schlafstadien 3 und 4 bzw. durch die spektralanalytisch errechnete Leistung der Delta-Wellen (Slow-wave-activity: SWA) des Schlaf-EEGs ermittelt. Der Abfall von SWA während eines Schlafes entspricht demnach dem Abbau einer (hypothetischen) Schlafsubstanz, welche im Wachzustand aufgebaut wird, wobei deren Aufbau mit der Wachdauer logarithmisch zunimmt.

Diese homöostatische Komponente allein reicht jedoch nicht aus, um den Schlaf-Wach-Wechsel angemessen nachzubilden. Ausgehend von Ergebnissen aus Schlafuntersuchungen wurde eine zirkadiane Modulation als zweite Komponente (Faktor C) eingeführt. Dieser Faktor der Schlafbereitschaft verläuft invers zum Verlauf der zirkadianen Körperkerntemperatur. Im Modell ist der Faktor C als modulierender Schwellenwert eingetragen. Somit ist im Unterschied zu dem Multi-Oszillatoren-Modell bei dem *Borbély*-Modell nur ein periodenstabiler zirkadianer Prozeß erforderlich. Er entspricht in den *Wever-Kronauer*-Modellen dem stärkeren Temperatur-oszillator (X-Oszillator).

Eine Revision erfuhr dieses »Ein-Schwellen-Modell« durch *Daan et al.*(5), die berücksichtigten, daß die interne Desynchronisation zirkadianer Rhythmen nicht mit einer Schwelle simuliert werden kann. Durch Einführung einer oberen Schwelle für den Schlafbeginn und einer unteren Schwelle für den Aktivitätsbeginn sowie der Möglichkeit, den Schwellenabstand zu variieren, konnte auch dieses Phänomen nachgebildet werden.

Neben einer zugrundeliegenden Steuerung beeinflussen sich die Variablen gegenseitig und können auch durch externe Faktoren verändert werden. Eine solch »oberflächliche« Veränderung ist durch den sogenannten Maskiereffekt möglich. Hierbei beeinflusst ein Parameter oder ein externer Reiz den Verlauf anderer Variablen nur so lange, wie er direkt auf diese einwirkt (2). Der endogene Steuerungsmechanismus der beeinflussten Variablen zeigt hierbei keine Veränderung. Beispielsweise kann sich die Intensität motorischer Aktivität auf den Verlauf der Körpertemperatur auswirken, ohne daß der »Temperaturoszillator« beteiligt ist. Der Maskiereffekt kann die Kurvenform wie auch die Amplitude der Temperaturschwingung beeinflussen, ohne daß die zentralen Steuerungsmechanismen beteiligt sind. Andererseits können auch Veränderungen

der zugrundeliegenden Regulation stattfinden, wenn die Variable, die einen Maskiereffekt bewirkt, periodisch und lange genug auf andere Variablen einwirkt. So kann ein Maskiereffekt den Einfluß eines Zeitgebers anzeigen und sollte nicht nur als bloßes Artefakt angesehen werden.

Depression

Störungen des zirkadianen Systems wurden bei der Depression auf Grund folgender Symptome angenommen: 1. reduziertes Ausmaß an Aktivität während des Tages; 2. typische Stimmungsschwankungen am Tage; 3. Vorverlagerung physiologischer Rhythmen; 4. Vorverlagerung der Schlafzeit mit frühmorgendlichem Erwachen und 5. Veränderungen der Schlafstruktur mit früherem Auftreten von REM-Schlaf und reduziertem Tiefschlaf.

Als mögliche Hypothesen wurden aufgestellt (siehe Abbildung 2):

a) *Desynchronisation* verschiedener Rhythmen mit einer Periode < 24 h; b) *Phasenvorverlagerung* einiger zirkadianer Prozesse gegenüber dem 24-Stunden-Tag; c) *Amplitudenverringering* der zirkadianen Variablen, und d) *S-Defizienz* durch reduzierten Aufbau einer hypothetischen Schlafsubstanz im Wachen.

a) Sämtliche bisherigen Untersuchungen zirkadianer Rhythmen ergaben keinen Hinweis auf Desynchronisation, da weder von einem Abweichen der zirkadianen Periodik im 24-Stunden-Tag noch von einem unterschiedlichen Verlauf verschiedener zirkadianer Parameter unter Freilaufbedingungen gesprochen werden kann. Erste Befunde, die auf einen 22,5-Stunden-Rhythmus der oralen Temperatur hinwiesen (14), konnten weder an der gleichen Patientin noch an anderen Patienten repliziert werden (10, 15).

b) Ergebnisse, welche die Phasenvorverlagerungs-Hypothese stützen, sind zahl-

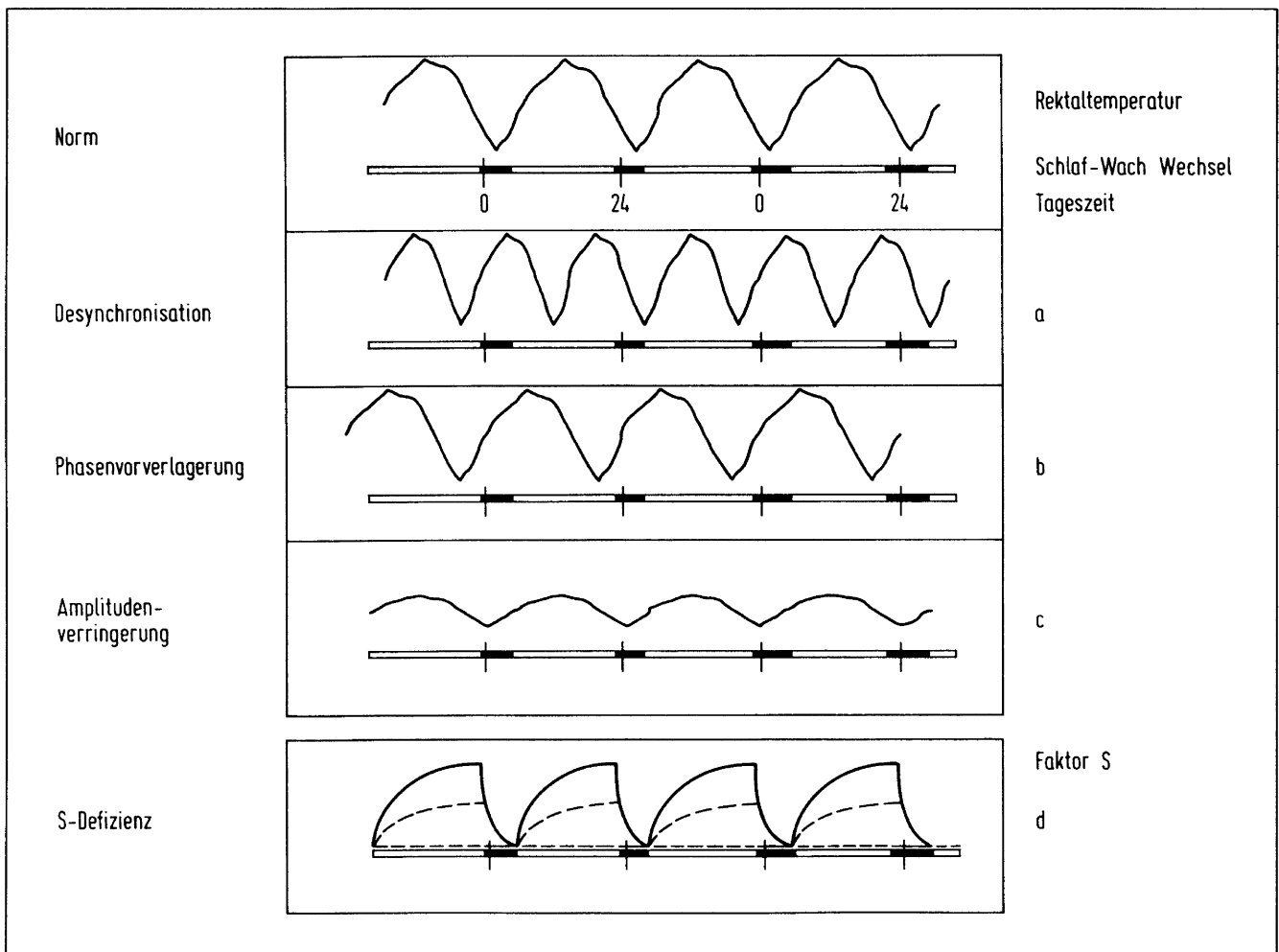


Abbildung 2. Schematische Darstellung der hauptsächlichen Hypothesen zur Störung des zirkadianen Systems bei depressiven Patienten. Dargestellt sind jeweils der Verlauf der Rektaltemperatur und des Schlaf- (schwarzer Balken) -Wach- (offener Balken) -Rhythmus. Oben das normale Muster; im untersten Beispiel (S-Defizienz) ist der Verlauf des hypothetischen Faktors S bei Gesunden (durchgezogene Linie) und Depressiven (gestrichelte Linie) dargestellt. Nicht dargestellt sind externe Zeitgeber. Nähere Erläuterung siehe Text.

reicher als die für eine Periodenänderung. Diese Befunde, die sich im wesentlichen auf die Ausschüttung von Wachstumshormon, Melatonin, Prolaktin und Cortisol beziehen, haben jedoch alle den Nachteil, daß sie entweder eine Vorverlagerung des Minimums (6, 12, 13) oder des Maximums (9) angeben, nicht jedoch beides, was für eine Verlagerung des Gesamtrhythmus notwendig wäre. Andererseits wurden in vielen Studien keine Phasenverschiebungen beschrieben (8, 22, 28). Die gefundenen Phasenverschiebungen könnten auch

beschrieben werden als Folge der Schlafstörungen bzw. eines geänderten Schlaf-Wach-Verhaltens dieser Patienten. Somit wird nicht die Annahme einer geänderten zentralen Regulation (17, 19) benötigt. Als weiteren Hinweis für eine Phasenvorverlagerung wurden, im Rahmen der Schlafforschung, die kürzeren REM-Latenzen und somit eine Vorverlagerung des gesamten REM-NREM-Rhythmus im Vergleich zu Gesunden gesehen (25). Da Patienten mit kurzen REM-Latenzen (bei Schlafbeginn) jedoch auch nach erzwungenen nächt-

lichen Weckungen eine verkürzte REM-Latenz aufweisen (21), wie auch während eines Tagschlafs (11, 16), scheint es sich hierbei um ein Einschlafprogramm und nicht um eine Phasenänderung zu handeln. Dies wird unterstützt durch die Ergebnisse in Bettruhestudien bei depressiven Patienten, auf die noch eingegangen wird.

- c) Ebenso uneinheitlich sind die Ergebnisse bezüglich einer Amplitudenverringern der zirkadianen Variablen. Für den Cortisolrhythmus wurde eine Abflachung (19), keine Änderung (8) oder eine Akzentuierung der zirkadianen Amplitude (29) gefunden. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch für andere Variablen. Nur für die Amplitude der Körpertemperatur wurde überwiegend eine Abflachung gefunden, die sich jedoch durch den gestörten Schlaf, wie auch durch eine geringere motorische Aktivität der Patienten während des Tages erklären läßt (siehe auch Teil »Bettruhestudie« dieses Beitrags). Insgesamt läßt sich feststellen, daß nicht von einer Abflachung der zirkadianen Amplitude der verschiedenen Parameter gesprochen werden kann.
- d) Ein verringerter Aufbau an Faktor S würde nicht die Schlafstörungen depressiver Patienten erklären (24). So ist die Verkürzung der REM-Latenz unabhängig von dem Betrag an SWS (20). Weiterhin ist die Mehrzahl der depressiven Symptome nicht schlafbezogen und kann somit nicht durch diese Hypothese erklärt werden. Vor allem aber bedeutet ein verringerter Aufbau an Faktor S, daß die Patienten im Freilauf eine Schlaf-Wach-Periodik von größer als 25 h zeigen müßten. Dies trifft aber nicht zu, da die gefundenen Ergebnisse eher auf eine Verkürzung hinweisen, wenn nicht gar auf einen Zerfall der zirkadianen Periodik (1).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse

zeigt, daß keine der aufgestellten Hypothesen zutrifft. Die vermeintlich positiven Ergebnisse erwiesen sich als Artefakte, bedingt durch Meßmethodik und veränderte Schlaf-Wach-Gewohnheiten, zu denen auch der allgemein gestörte Schlaf bei diesem Krankheitsbild gehört (23). Eine Möglichkeit, chronobiologische Parameter sowie den Schlaf möglichst unbeeinflußt von externen Faktoren und unterschiedlichen Verhaltensgewohnheiten zu erfassen, besteht in der Durchführung entsprechender Untersuchungen unter streng kontrollierten Bedingungen (z. B. Bettruhestudien).

Bettruhestudie

In Bettruhestudien wird der Unterschied in der Lebensweise stationär behandelter depressiver Patienten und gesunder Kontrollpersonen reduziert und externe Einflüsse werden konstant gehalten. Um die zirkadiane Regulation der gemessenen Parameter untersuchen zu können, werden die Registrierungen über einen Zeitraum von mehr als 24 h (hier 32 h) durchgeführt. Hierdurch ist es auch möglich, den Tagschlaf der Patienten zu erfassen und so der Frage nachzugehen, ob der reduzierte Nachtschlaf Depressiver Ausdruck einer allgemein verringerten Schlafbereitschaft ist, oder ob er durch Schlaf am Tage kompensiert wird. Des weiteren erlaubt der Zeitraum von 32 h, den Schlaf in zwei Nächten zu erfassen, wobei dann der zweiten Nacht ein Tag mit völlig vergleichbarem Verhalten vorausgeht. Im Vergleich mit der ersten Nacht kann hierdurch untersucht werden, ob Unterschiede im Nachtschlaf Depressiver und Gesunder bedingt sind durch ein unterschiedliches Ausmaß an Aktivität am Tag.

Die Versuchsbedingungen für die Bettruhestudie sahen ab 23.00 h einen 32stündigen Aufenthalt im Schlaflabor vor. Die Patienten und Kontrollpersonen lagen, isoliert von

der Umwelt und ohne Zeitinformation, kontinuierlich im Bett. Kleinere Mahlzeiten konnten nach Belieben eingenommen werden, ansonsten gab es neben der Lektüre von Zeitschriften keine Betätigungsmöglichkeit. Patienten und Kontrollpersonen hatten die Anweisung, wann immer möglich zu schlafen. Insgesamt 14 Patienten mit der Diagnose »major depressive disorders« (Hamilton-Score > 15; Alter $37,6 \pm 8,7$ Jahre; 24–49 Jahre) nahmen an der Studie teil. Die Ergebnisse wurden verglichen mit denen einer alterskontrollierten Vergleichsgruppe ($37,7 \pm 8,4$ Jahre; 24–48 Jahre). Beim Vergleich der Verteilung des Gesamtschlafs (TST) zeigt sich, daß ein Unterschied in der Schlafmenge vor allem am Tage (7.00–20.00 h) vorhanden ist (Depressive: 152 min – Kontrollen: 230 min; signifikant). Ebenfalls schlafen Depressive weniger in der zweiten Nacht (338 min – 380 min, nicht signifikant). Dieser Effekt macht sich auch in der Gesamtschlafzeit bemerkbar (Depressive: 851 min – Kontrollen: 984 min; signifikant). Die Unterschiede in der Schlafmenge sind in der Abbildung 3 zu sehen, in

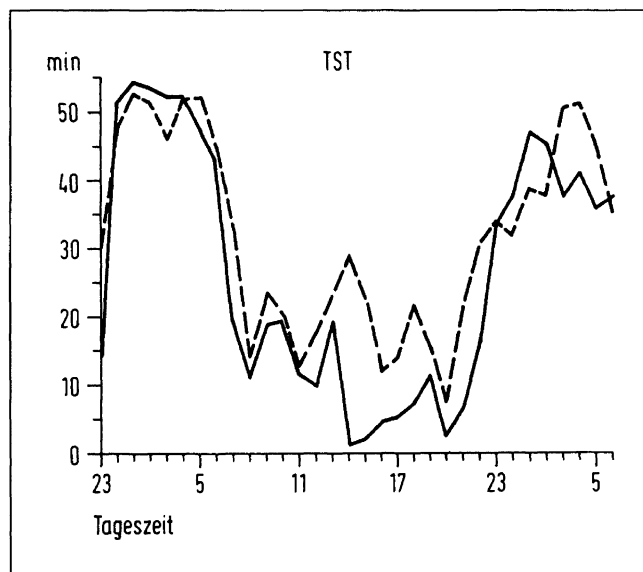


Abbildung 3. Verlauf der Gesamtschlafzeit von Kontrollpersonen (schraffierte Linie) und Depressiven (schwarze Linie) während der 32stündigen Bettruhe. Dargestellt ist der relative Anteil des Schlafs pro Stunde (Schlaffeizienz). Jeweils $n = 14$.

der die aufeinanderfolgenden stündlichen Mittelwerte der Gesamtschlafzeit aufgetragen sind.

Ab ca. 12.00 h schlafen depressive Patienten deutlich weniger im Vergleich zu gesunden Kontrollen. In beiden Gruppen ist hier auch eine ultradiane Vier-Stunden-Periodik zu erkennen (31). Infolge der geringen Schlafhäufigkeit in diesem Zeitraum lassen sich jedoch keine präzisen Angaben machen. In der zweiten Nacht unterscheidet sich die Lage der Maxima der Schlafhäufigkeit: Patienten zeigen einen früheren Gipfel in der Gesamtschlafzeit und die Tendenz, in der zweiten Nachthälfte (ab ca. 3.00 h) weniger zu schlafen als gesunde Kontrollen. Der Betrag an Stadium 3 + 4 (SWS) zeigt in der ersten Nacht einen nicht signifikanten Unterschied mit 44,1 min (Depressive) und 59,3 min (Kontrollpersonen). Am Tage ist diese Differenz signifikant (8,7 min – 12,6 min), nicht jedoch in der zweiten Nacht (21,4 min – 23,2 min). Der Gesamtbetrag an SWS ist mit 80,0 min signifikant geringer als bei Kontrollen.

Die Gesamtmenge an REM-Schlaf ist in beiden Gruppen vergleichbar (Depressive: 210,1 min – Kontrollen: 210,0 min). In der ersten Nacht ist die REM-Periodik im Schlaf Depressiver phasenvorverlagert, nicht jedoch in der zweiten Nacht. Um diesem Aspekt nachzugehen, wurde die REM-Latenz der beiden Nachtschlafphasen der Gruppen verglichen (Abbildung 4). Die Analyse zeigt, daß Gesunde wie Patienten in der zweiten Nacht eine Verkürzung der REM-Latenz gegenüber der ersten Nacht aufweisen. Insgesamt ist jedoch die REM-Latenz in beiden Nachtschlafepisoden bei den Depressiven kürzer. Einschlaf-REM-Phasen (SOREM) im Nachtschlaf treten aber nur bei Depressiven auf.

Ein weiteres Charakteristikum des REM-Schlafs Depressiver ist die Augenbewegungsichte der ersten REM-Phase. Ein Vergleich der Augenbewegungsichte (relative Häufigkeit von Zehn-Sekunden-Ab-

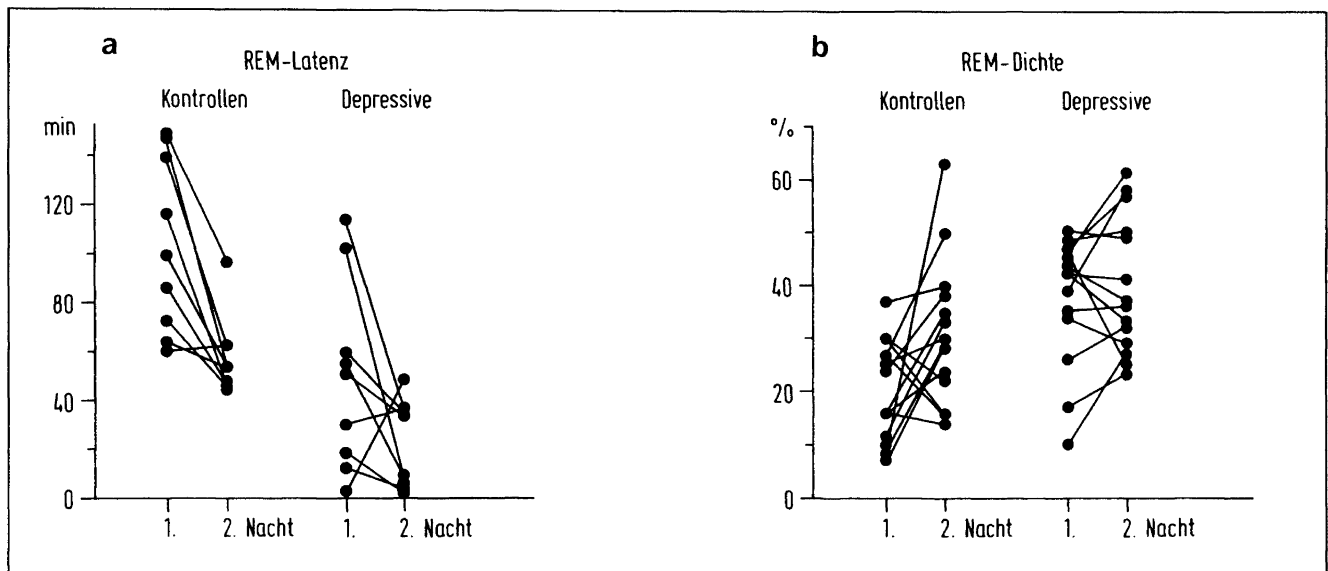


Abbildung 4. a) REM-Latenzen der beiden nächtlichen Hauptschlafphasen für Kontrollpersonen und depressive Patienten. Zusammengehörige Werte der ersten und zweiten Nacht wurden verbunden, um die individuellen Änderungen kenntlich zu machen. b) Augenbewegungsdichte (siehe Text) der jeweils ersten REM-Phase der ersten und zweiten Nacht von Kontrollen und depressiven Patienten. Zusammengehörige Werte der ersten und zweiten Nacht wurden jeweils verbunden.

schnitten mit schnellen Augenbewegungen in einer REM-Episode) der ersten REM-Phase ist in Abbildung 4 dargestellt. Die Werte der jeweils ersten und zweiten Nacht, getrennt für Kontrollen und Patienten, sind aufgetragen. Kontrollen haben in der ersten Nacht eine Dichte von $20,5 \pm 9,2\%$ und in der zweiten Nacht von $31,2 \pm 13,6\%$. Diese Differenz ist signifikant. Die Patienten zeigen in der ersten Nacht eine Dichte von $36,8 \pm 12,3\%$ und in der zweiten Nacht $38,9 \pm 12,9\%$. Dieser Unterschied ist ebenso wie der in der jeweils zweiten Nacht zwischen Kontrollen und Depressiven nicht signifikant. In der ersten Nacht ist die Augenbewegungsdichte der Kontrollen und Patienten signifikant verschieden. Somit zeigt sich, daß nach einem Tag vergleichbaren Verhaltens der Unterschied in der Augenbewegungsdichte der ersten REM-Phase nicht mehr vorhanden ist. Kontrollen haben eine vergleichbare Augenbewegungsdichte wie Depressive.

Aus den Ergebnissen kann gefolgert werden, daß Depressive am Tage nur wenig

schlafen können und somit eine insgesamt reduzierte Schlafbereitschaft aufweisen. Weiter kann angenommen werden, daß die Patienten eine gesteigerte innere Aktivierung zeigen, da sie unter diesen extrem monotonen Bettruhebedingungen kaum schlafen konnten. Dies steht im Kontrast zu dem gehemmten Verhalten dieser Gruppe von Patienten. Die Schlafstadienstruktur der zweiten Nacht verdeutlicht, daß einige der als »depressionsspezifisch« bezeichneten Schlafabnormalitäten (Tiefschlaf, REM-Schlaf) auf ein unterschiedliches Ausmaß an Aktivität zurückzuführen sind. Bei reduzierter Aktivität zeigen gesunde Kontrollen ein vergleichbares Schlafmuster. Der einzige Unterschied in der Schlafstadienstruktur bleibt das Auftreten von SOREMs. Diese können jedoch bei Gesunden auch am Tage auftreten (30). Die Frage, ob hier chronobiologische Aspekte (z. B. Phasenverschiebung) von Bedeutung sind, ist noch ungeklärt. Die Unterschiede im Tagschlaf lassen auf eine insgesamt reduzierte Schlafbereitschaft bei depressiven Patienten schließen.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Desynchronisations-Hypothese (a) und die »Phase-advance«-Theorie (b) werden durch die Ergebnisse nicht gestützt. Vergleichbares ergibt sich auch bezüglich der S-Defizienzhypothese (4) (d). Sowohl die postulierte Reduktion des Tiefschlafs (bzw. SWA) bei der Depression konnte empirisch nicht belegt werden, noch ließ sich eine hieraus abgeleitete Verlängerung der zirkadianen Freilaufperiodik bei Patienten finden. Bezüglich der Amplitudenverringerung (c) erwies sich ein Einfluß als verantwortlich, der auch bei den anderen Hypothesen eine Rolle spielt, der sogenannte »Maskiereffekt«. Hierbei werden die Unterschiede im Verlauf der Variablen nicht als Ausdruck einer veränderten zugrundeliegenden Steuerung angesehen, sondern als momentane Veränderung während des Einwirkens eines externen Reizes. Unterschiede in den Lebensgewohnheiten Depressiver (reduzierte Aktivität, frühzeitiges Zubettgehen) sowie die Schlafstörungen bewirken Veränderungen, die nicht als Hinweis einer modifizierten zentralen Steuerung gesehen werden müssen. Dies führte zur Entwicklung eines Strukturmodells durch *von Zerssen* (27), der eine Interaktion der verschiedenen wirkenden internen Größen annimmt (zirkadiane Steuerung, Krankheitsprozeß, Schlafsteuerung), auf die auch externe Zeitgebervariablen einwirken. Hier werden keine kausalen Erklärungen der Krankheit, sondern lediglich Assoziationen der verschiedenen Funktionen angenommen. Dieses Modell gewinnt zunehmend an Einfluß in der Depressionsforschung.

Literatur

- 1 Aschoff J (1980) Wie gestört ist der circadiane Rhythmus bei Depressiven? In: Heiman H, Giedke H (eds) Neue Perspektiven in der Depressionsforschung. Huber, Bern, pp 88–89
- 2 Aschoff J, Daan S, Honma KI (1982) Zeit-

- gebers, entrainment, and masking: Some unsettled questions. In: Aschoff J, Daan S, Groos GA (eds) Vertebrate Circadian Systems. Springer, Berlin, pp 13–24
- 3 Borbély AA (1982) A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1: 195–204
- 4 Borbély AA, Wirz-Justice A (1982) Sleep, sleep deprivation and depression. *Hum Neurobiol* 1: 205–210
- 5 Daan S, Beersma DGM, Borbély AA (1984) Timing of human sleep: Recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 246: 161–178
- 6 Dietzel M, Saletu B, Lesch OM et al (1986) Light treatment in depressive illness. Polysomnographic, psychometric and neuroendocrinological findings. *Eur Neurol* 25 (suppl 2): 93–103
- 7 Halberg F (1968) Physiologic considerations underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. In: de Ajuaguerra J (ed) Cycles biologiques et psychiatrie. Symposium Bel-Air III. Mason, Genève, pp 73–126
- 8 Halbreich U, Asnis GM, Shindledacker R et al (1985) Cortisol secretion in endogenous depression. *Arch Gen Psychiat* 42: 909–914
- 9 Jarrett DB, Coble PA, Kupfer DJ (1983) Reduced cortisol latency in depressive illness. *Arch Gen Psychiat* 40: 506–511
- 10 Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson M, Wolf S (1978) Circadian rhythm disorders in manic depressives. *Biol Psychiat* 13: 335–351
- 11 Kupfer DJ, Gillin JC, Coble PA et al (1981) REM sleep, naps, and depression. *Psychiat Res* 5: 195–203
- 12 Linkowski P, Mendlewicz J, Kerkhofs M et al (1985a) Neuroendocrine rhythms in major depressive illness. In: Koella WP, Rüther E, Schulz H (eds) Sleep '84. Fischer, Stuttgart, pp 131–133
- 13 Mendlewicz J (1984) Alterations in circadian secretion of pituitary and pineal hormones in affective disorders. In: Shah NS, Donald AG (eds) Psychoneuroendocrine Dysfunction. Plenum, New York pp 465–471
- 14 Pflug B, Erikson R, Johnsson A (1976) Depression and daily temperature. A long term study. *Acta Psychiat Scand* 54: 254–266

- 15 Pflug B, Johnsson A, Ekse AT (1981) Manic-depressive states and daily temperature. Some circadian studies. *Acta Psychiatr Scand* 63: 277–289
- 16 Pugnetti L, Colombo A, Cazzullo CL et al (1982) Daytime sleep patterns of primary depressives: A morning nap study. *Psychiat Res* 7: 287–298
- 17 Rubin RT, Poland RE (1982) The chronoen-docrinology of endogenous depression. In: Müller EE, MacLeod RM (eds) *Neuroen-docrine Perspectives*. Elsevier, Amsterdam, pp 305–337
- 18 Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP et al (1973) Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiat* 28: 19–24
- 19 Schirkrut R, Chandra O, Osswald M et al (1975) Growth hormone release during sleep and with thermal stimulation in depressed patients. *Neuropsychobiology* 1: 70–79
- 20 Schulz H, Lund R (1985) On the origin of early REM episodes in the sleep of depressed patients. Comparison of three hypotheses. *Psychiat Res* 16: 65–77
- 21 Schulz H, Tetzlaff W (1982) Distribution of REM latencies after sleep interruption in depressive patients and control subjects. *Biol Psychiat* 17: 1367–1376
- 22 Thompson C, Mezey G, Corn T et al (1985) The effect of desipramine upon melatonin and cortisol secretion in depressed and normal subjects. *Br J Psychiat* 147: 389–393
- 23 Tölle R (1991) Zur Tagesschwankung der Depressionssymptomatik. *Fortschr Neurol Psychiat* 59: 103–116
- 24 van den Hoofdakker RH, Beersma DGM (1984) Sleep deprivation, mood, and sleep physiology. *Exp Brain Res* 8: 297–309
- 25 Wehr TA, Goodwin FK (1983) Biological rhythms in manic-depressive illness. In: Wehr TA, Goodwin FK (eds) *Circadian Rhythms in Psychiatry*. Boxwood, Pacific Grove, pp 129–184
- 26 Wever R (1979) *The Circadian System of Man*. Springer, New York
- 27 v Zerssen D (1987) What is wrong with circadian clocks in depression? In: Halaris A (ed) *Chronobiology and Psychiatric Disorders*. Elsevier, New York, pp 159–179
- 28 v Zerssen D, Dirlich G, Doerr P et al (1985) Are biological rhythms disturbed in depression? *Acta Psychiat Belg* 85: 624–635
- 29 v Zerssen D, Barthelmes H, Dirlich G et al (1985a) Circadian rhythms in endogenous depression. *Psychiat Res* 16: 51–63
- 30 Zulley J (1993) Schlafen und Wachen als biologischer Rhythmus. Rodeser, Regensburg
- 31 Zulley J, Campbell S, Wittchen HU (1988) Die 4-Stunden-Komponente in der Schlaf-Wach-Regulation. In: Kreuzberg K, Preu P (eds) *Forschung unter Schwerelosigkeit*. Deutsche Gesellschaft für Luft- und Raumfahrt, Bonn, pp 271–275